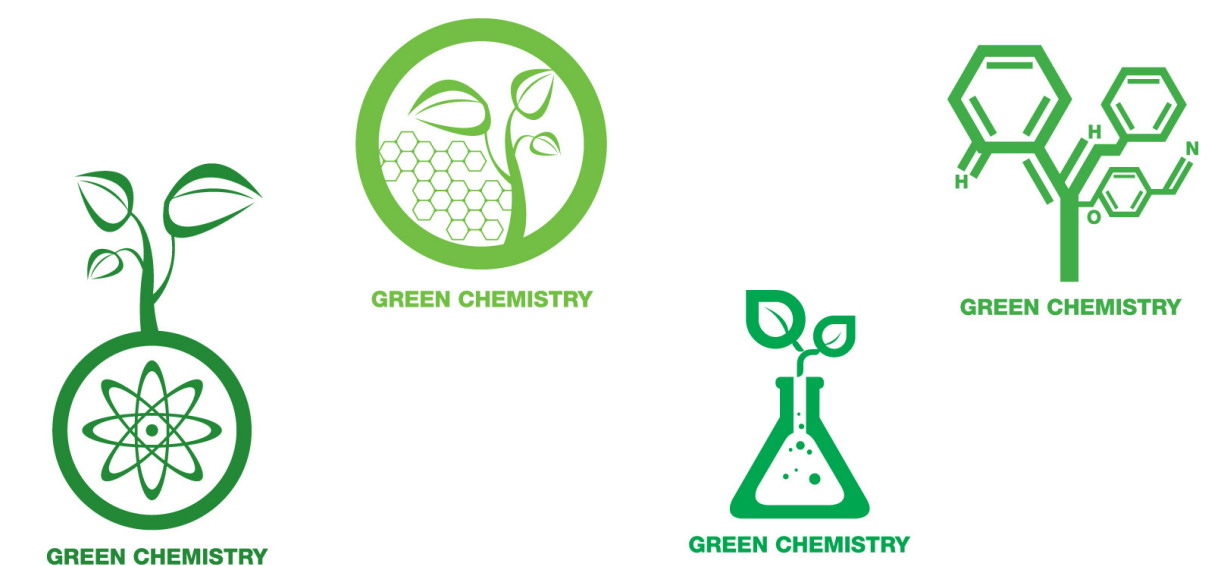




EXEMESTANO, UNA ALTERNATIVA BIOCATALÍTICA POSIBLE

Ana Montoya Alarcón

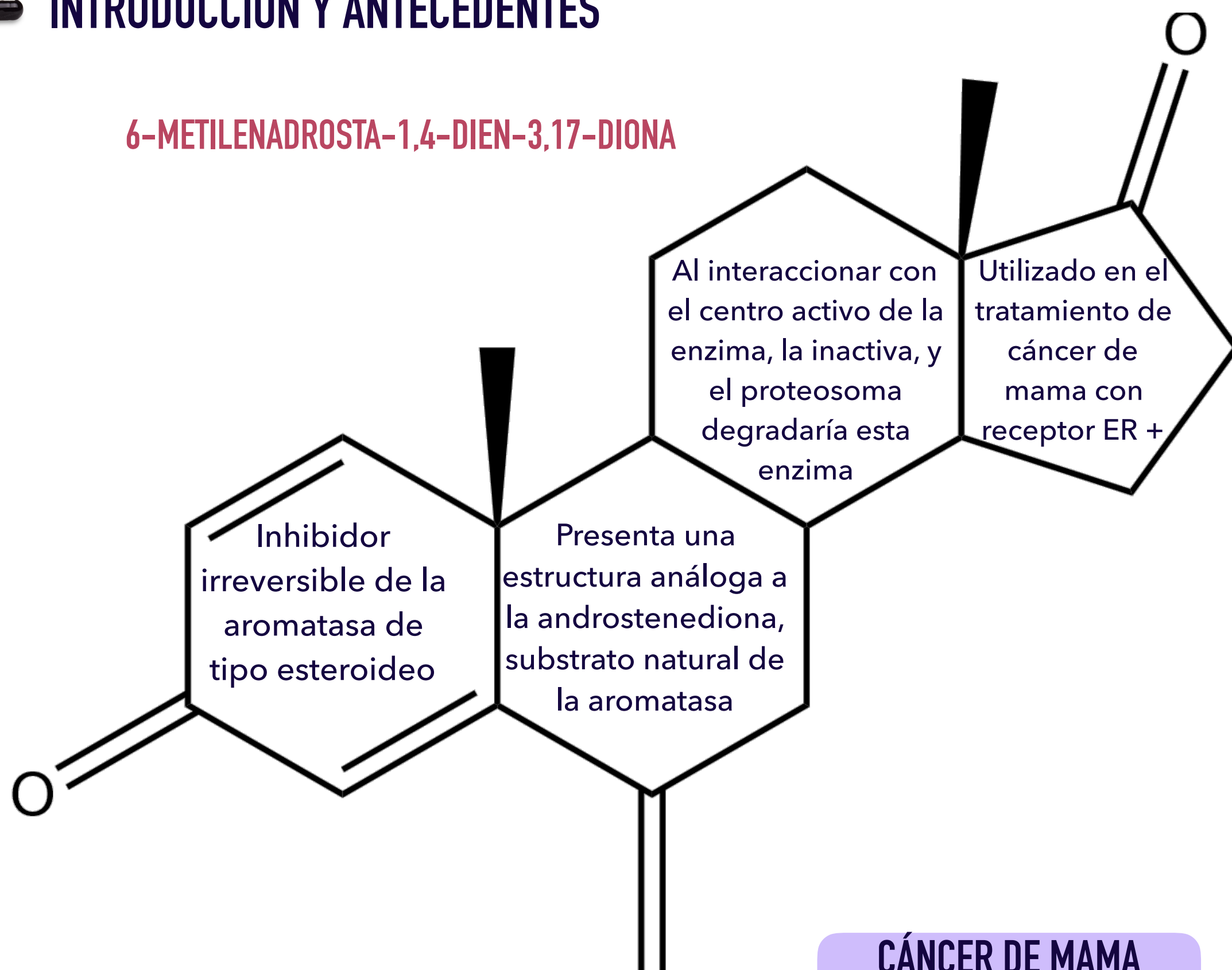
Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid



INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

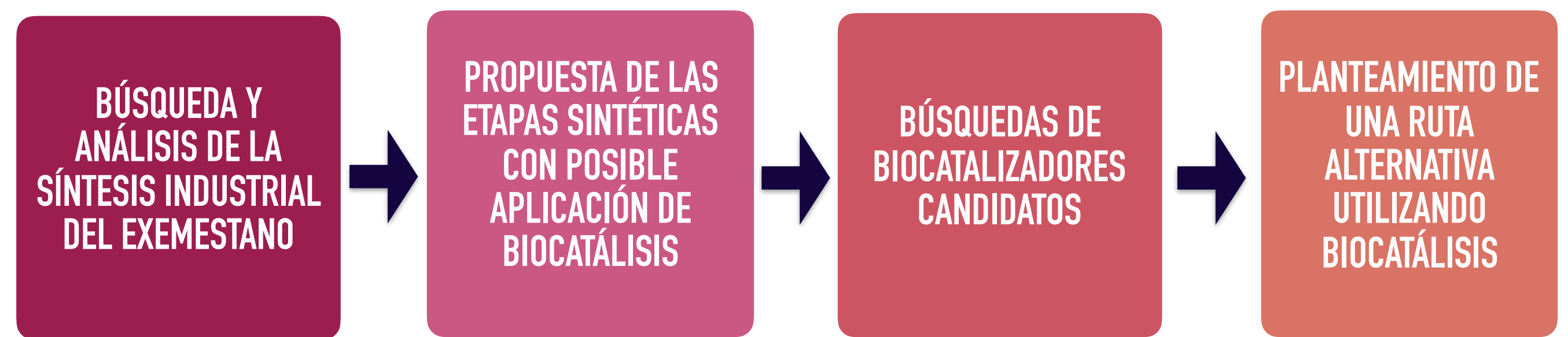


6-METILENADROSTA-1,4-DIEN-3,17-DIONA



CÁNCER DE MAMA

OBJETIVOS



METODOLOGÍA

- Búsqueda en diversas bases de datos
- SciFinder®
- PubMed
- Embase®
- Consulta de libros electrónicos, patentes registradas, tesis doctorales
- publicaciones en revistas científicas
- CSIC

BIOTECNOLOGÍA BLANCA

Empleo de biocatálisis con el uso de células enteras o enzimas aisladas y purificadas

- Promover tecnologías químicas innovadoras → Reducción de producción de residuos y menor daño al medio ambiente
- Mayor selectividad → Facilitando la producción directa del elemento de interés
- Mayor especificidad → Permite reducir el número de reacciones sintéticas
- Práctica segura → Condiciones de reacción sin utilizar temperaturas ni presiones extremas

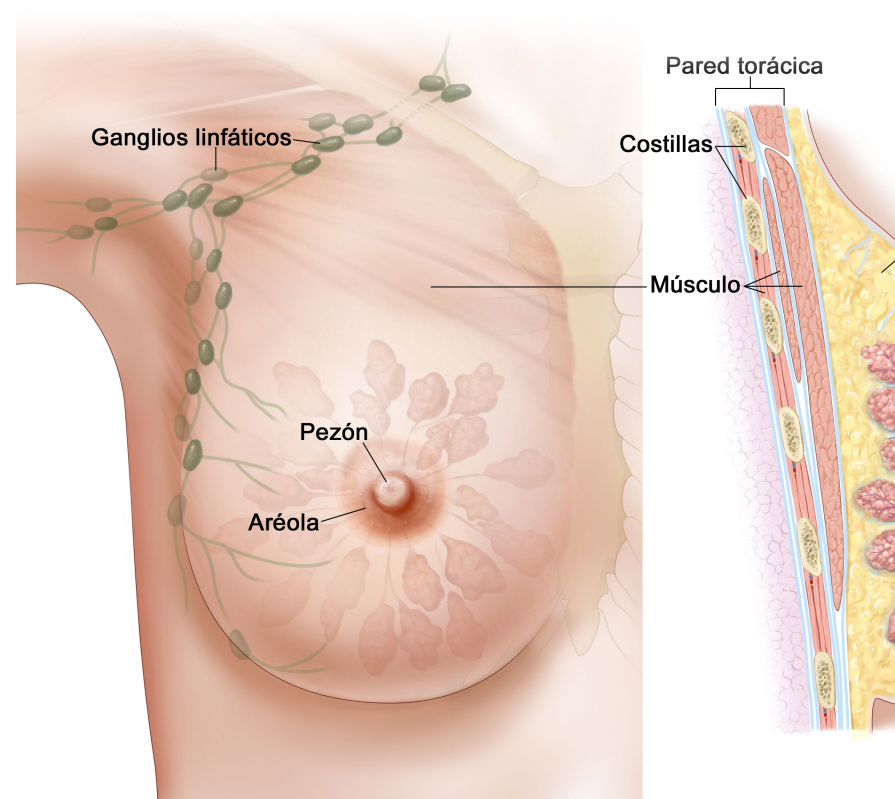


Figura 2. Anatomía de la mama. National Cancer Institute

- Es una enfermedad heterogénea
- Presencia de biomarcadores con gran relevancia pronóstica (RE, RP, HER 2)
- Representa aproximadamente un 23% de los casos totales de cáncer

PERIODO PREPATOGÉNICO

FACTORES DE RIESGO

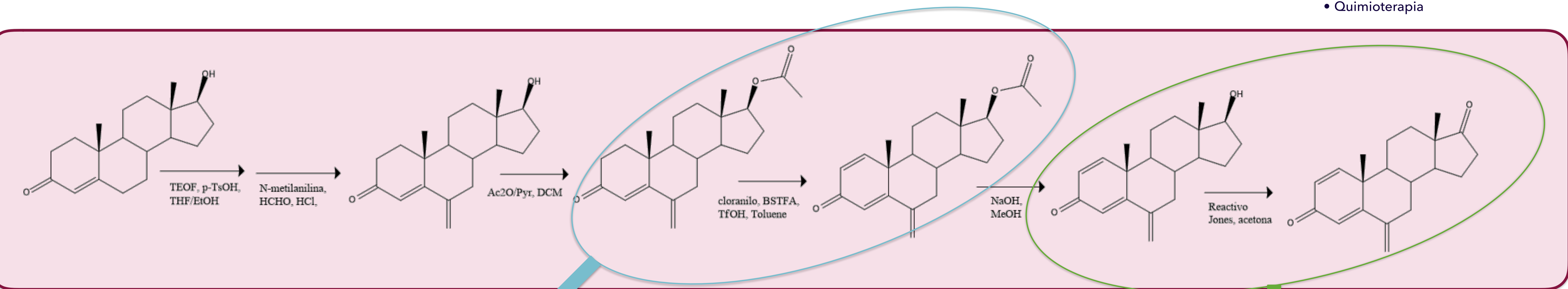
- Sexo femenino y edad
- Utilización de ACOs
- Antecedentes familiares
- Obesidad
- Consumo de alcohol y tabaco

PERIODO PATOGÉNICO

TRATAMIENTO

- Cirugía
- Radioterapia
- Inmunología
- Quimioterapia

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



3-CETOESTEROID- Δ^1 -DESHIDROGENASA (KSTD)

Enzima microbiana que cataliza la trans-eliminación de los átomos de hidrógeno en los carbonos 1 y 2 del anillo A del esteroide.

CARACTERÍSTICAS

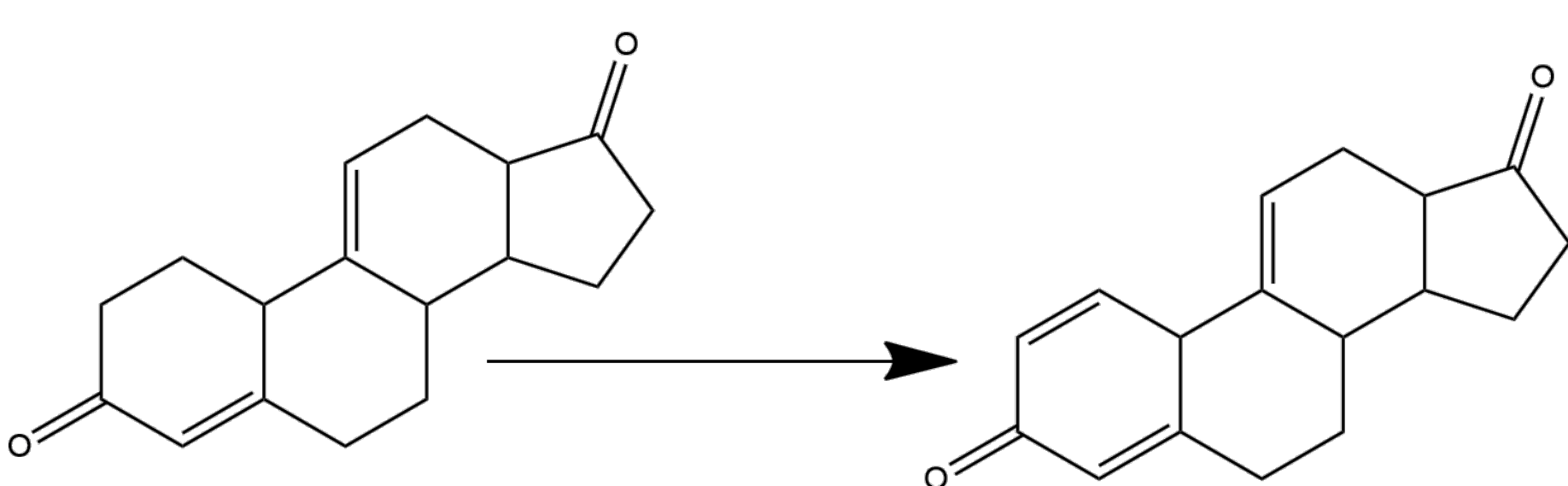
- Enzima dependiente de FADH
- Encontrada en distintas bacterias como *Mycobacterium* sp., *Pseudomonas* sp. y *Arthrobacter* sp.
- Amplio espectro de sustratos
- Sustratos de preferencia:
 - ANDROST-4,9(11)-DIEN-3,17-DIONA
 - ANDROS-1,4-EN-3,17-DIONA

Empleo de la enzima 3-cetoesteroide- Δ^1 -deshidrogenasa de *Gordonia neofelifaecis*

Amplificación del gen de la enzima KstD

Introducción de la enzima en un vector comercial de *E.coli* pET28a (+)

Prueba de la enzima expresada en células de *E.coli* en la androst-4,9(11)-dien-3,17-diona



EN AMBAS PROPUESTAS DE BIOCATALIZADORES SE UTILIZAN CÉLULAS ENTERAS, ES DECIR, EL MICROORGANISMO COMPLETO YA QUE LAS REACCIONES CATALIZADAS SON REDOX

Enzimas dependientes de un cofactor

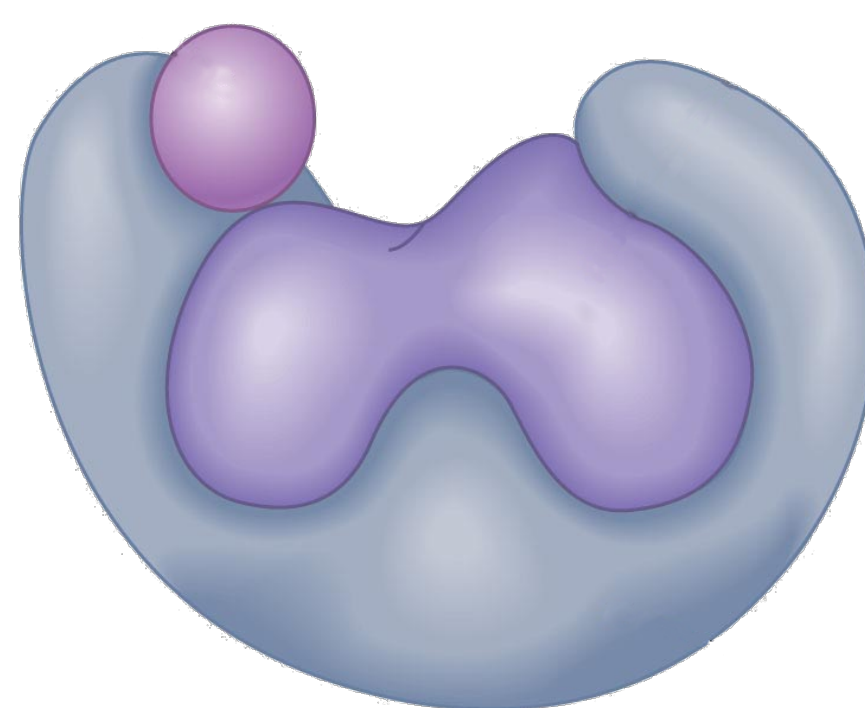


Figura 5. Esquema de enzima dependiente de cofactor. Pearson Education.

Los cofactores deben regenerarse

El resto de componentes celular se encargan de la regeneración

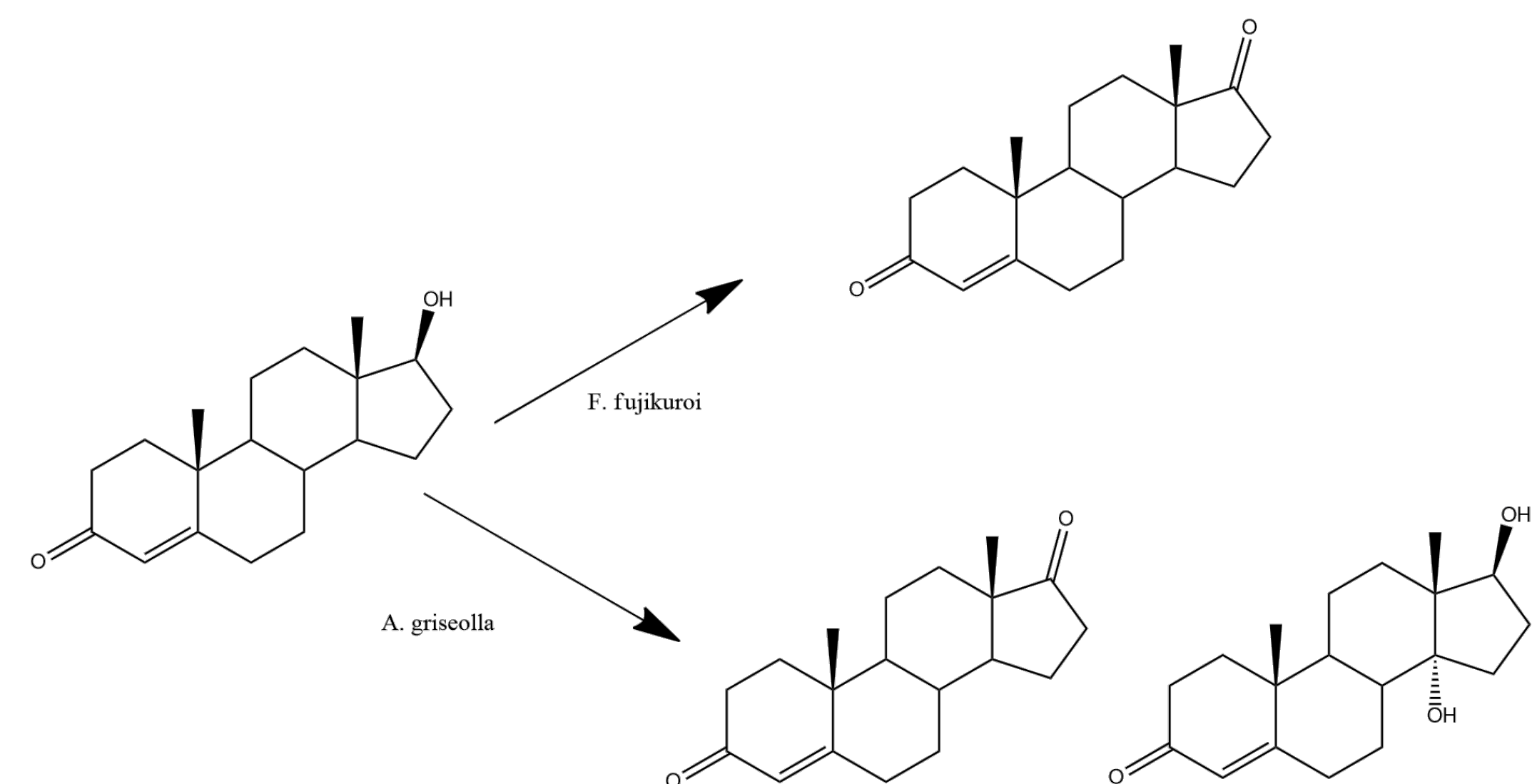
Los cofactores son:

- Moléculas relativamente inestable
- Caras para utilizarlas en cantidades estequiométricas

17-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA

Oxidorreductasa que cataliza la oxidación o reducción de la función hidroxilo o cetona de la posición 17 del esteroide

Presente en numerosos microorganismos destacando *Absidia griseola* o *Fusarium fujikuroi*.



A pesar de que fueron estudiados otros microorganismos como *R.stolonifer*, *F.lini*, *F.solani*, tanto *A.griseola* como *F.fujikuroi* dan como resultado un **metabolito mayoritario con el grupo hidroxilo inicial oxidado**.

BIBLIOGRAFÍA

- The Role of Aromasin in the Hormonal Therapy of Breast Cancer: Dank, Magdalena. Pathology Oncology Research. Vol 8, No 2. : s.n., 2002.
- Microbial transformation of anti-cancer steroid exemestane and cytotoxicity of its metabolites against cancer cell lines: Elias Baydoun, Mariam Bibi, Muhammad Asif Iqbal et al. Chemistry Central Journal, 7:57 : s.n., 2013.
- Unravelling exemestane: From biology to clinical prospects. Ana Filipa Sobral, Cristina Amaral, Georgina Correia-da-Silva et al. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology : s.n., 2016.
- Heterologous expression and characterization of a 3-ketosteroid- Δ^1 -dehydrogenase from *Gordonia neofelifaecis* and its utilization in the bioconversion of androst-4,9(11)-dien-3,17-dione. Weiwei Wang, Fanglan Ge, Caihong Ma, et al. 3 Biotech, 7:19 : s.n., 2017
- Structural and biochemical insights into β -hydroxysteroid dehydrogenase stereoselectivity. Simone Savino, Erica Elisa Ferrandi, Federico Forneris et al. Proteins: 84:859-865 : s.n., 2016.
- Microbial transformation of testosterone by *Rhizopus stolonifer* and *Fusarium lini*. Amal Al-Aboudi, Mohammad Yasin Mohammad, S. Ghulam et al. Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters, 22:17, 1498-1509 : s.n., 2008.
- Biotransformation of testosterone and testosterone heptanoate by four filamentous fungi. Ghasemi, S., Mohajeri, M., Habibi, Z. Steroids : s.n., 2014.

CONCLUSIONES

